

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

P o t r d i l o

C e r t i f i c a t e

Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:

(22) Datum prijave (*Application Date*):

5.11.2003 (5.nov.2003)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200300270

(54) Naziv (*Title*):

Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Za izdajo tega potrdila je bila plačana taksa v višini 255,00 SIT po prvi alinei tarifne številke 4 taksne tarife Zakona o upravnih taksah (Uradni list RS, št. 8/00 in nadaljnji).

Ljubljana, 19.1.2005



Janez Kuček-Mezek
podsekretar



ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

1. Naslov za obveščanje:

Lek farmacevtska družba, d.d.

Sektor intelektualna lastnina

Verovškova 57, SI – 1526 Ljubljana, Slovenija

tel.: 580 20 05

faks: 568 21 23

šifra: pš/33140/SI/PSK

Potrdilo o prejemu prijave (izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 5. 11. 2003

Številka prijave: P-200300270

Žig urada in podpis:

2. Prijavitelj (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

Lek farmacevtska družba, d.d.

Verovškova 57

SI - 1526 Ljubljana

Slovenija

3. Zastopnik:

Registrska številka:

4. Izumitelj (priimek, ime in naslov):

Ljubo Antončič, Podmiljščakova 43 SI-1000 Ljubljana

5. Naziv izuma:

Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

7. Dodatne zahteve:


- ☐ prijava je za patent s skrajšanim trajanjem
- ☐ predhodna objava patenta po preteku ____ mesecev
- ☐ prijava je izločena iz prijave številka:

8. Izjava:

- ☐ izjava o skupnem predstavniku:

9. Priloge:

- ☒ opis izuma, ki ima 10 strani
- ☒ patentni zahtevki (zahtevki), ki ima(jo) 2 strani; število zahtevkov: 11
- ☒ skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: 4
- ☒ povzetek
- ☐ potrdilo o plačilu prijavnih pristojbin
- ☐ potrdilo o deponiranju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče
- ☐ pooblastilo zastopniku
- ☐ generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: _____
- ☐ potrdilo o razstavi prednostni pravici
- ☐ podatki o drugih prijaviteljih
- ☒ podatki o drugih izumiteljih
- ☐ prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokislin v opisu
- ☐ prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki
- ☐ _____

 REPUBLIKA SLOVENIJA MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO	
Prejeto dne: 05-11-2003	Osebnost oddaja: <input type="checkbox"/>
Podpis: _____	Oddano priporočeno dne: _____
Šifra: _____	Poštna številka: 19987

A. Kosak

Priimek in ime ter podpis prijavitelja (zastopnika)

Verovškova 57
1526 Ljubljana

Telefon: 01/580 21 11
Telefaks: 01/568 35 17

**Sektor intelektualna
lastnina**

Telefon: 01/534 89 63
01/580 20 05
Telefaks: 01/568 21 23

Urad RS za intelektualno lastnino
Kotnikova 6, 1000 Ljubljana

4-11-2003
Ljubljana

Naš znak: pš/ 33140/SI/PSK Vaš znak:

Priloga k zahtevi za podelitev patenta

Podatki o drugih izumiteljih patenta:
Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Peter Svete, Gradišnikova 14, SI 1353 Borovnica

Anton Čopar, Staretov trg 1 SI-1275 Šmartno pri Litiji

Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Področje tehnike, v katero spada izum

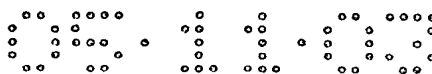
(IPC⁷ C 07 D 403/10, A 61 K 9/19)

Pričujoči izum spada v področje kemije heterocikličnih spojin in farmacevtske industrije ter se nanaša na novo kristalno obliko farmacevtsko uporabne kristalinične kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola in nov način njene priprave.

Tehnični problem

2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol je farmacevtska učinkovina, ki deluje na zadnjo stopnjo kaskadnega sistema renin-angiotenzin in sicer tako, da se veže na receptor za angiotenzin II. Izkoriščajoč ta biokemijski učinek se v splošnem uporablja kot učinkovito antihipertenzivno sredstvo v obliki kalijeve soli. V farmacevtskih pripravkih je pogosto kombiniran z diuretiki.

Obstaja potreba po farmacevtskih učinkovinah visoke čistote v takšni obliki, da se jih enostavno vgradi v farmacevtsko formulacijo, ki zagotovi visoko biološko razpoložljivost. Za vgradnjo v farmacevtsko obliko morajo imeti učinkovine določene želene fizikalno-kemijske lastnosti, poleg visoke čistosti zahtevamo primerno stabilnost, nehigroskopskost, ustrezno topnost in kompatibilnost z pomožnimi snovmi. Našteto lahko dosežemo z izbito prave kemijske oblike učinkovine, na primer izbiro prave soli ali amfotera, izbiro pravega izomera na primer samo enega optičnega izomera, izbiro pravega polimorfa ali celo z izbiro delcev prave oblike ali velikostnega razpona, ki je najbolj primeren za vgradnjo v farmacevtsko obliko.



Stanje tehnike

Substituirani imidazoli z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem regulacije krvnega pritiska so bili razkriti v patentih EP 253310 in US 5138069.

Znano je, da obstaja 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol oziroma njegova kalijevega sol v večih polimorfnih oblikah [K. Raghavan et al., Pharm. Res., 1993, 103 900-904; L. S. Wu et al., Pharm. Res., 1993, 10, 1793-1795]. Avtorji patenta US 5608075 navajajo, da polimorfna oblika I, ki je karakterizirana z DSC endotermo pri 229.5 °C pri segrevanju prehaja v polimorfno obliko II, ki je karakterizirana z endotermnim maksimumom taljenja pri 273.2°. Oblika I je stabilna na sobni temperaturi, medtem ko je oblika II stabilna pri višjih temperaturah. Zaradi tega se oblika II pri normalnih pogojih rokovanja postopoma pretvarja v termodinamsko stabilnejšo obliko I.

SI 200300145 podaja kalijevo sol substituiranega imidazola v polimorfni obliki z vezano vodo, (pri čemer je bilo vode od 7 do 12 masnih odstotkov), poimenovani oblika III. V patentu je navedeno, da je bila oblika III izolirana v obliki s tremi vezanimi molekulami vode na molekulo učinkovine, pri segrevanju pa je nastala tudi polimorfna oblika z dvema vezanima molekulama vode na molekulo učinkovine. Fizikalne analize te oblike so pokazale da gre za polimorfno obliko v obliki dihidrata torej z dvema kristalno vezanima molekulama vode na molekulo učinkovine. Podobno snov so uspeli pripraviti avtorji patentne prijave WO 03048135, ki so pripravili polimorfno obliko z vezano med 12 % in 16 % vode (masni odstotki). Navedena patentna prijava podaja tudi nadaljnji dve polimorfni obliki kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola karakterizirani z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu za obliko, ki so jo poimenovali Form IV okoli 2 θ : 4.3, 15.6 in 23.4° ter nadaljnjo polimorfno obliko, ki so jo poimenovali Form V, karakterizirano z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu okoli 2 θ : 6.4, 12.2, 20.7, 21.5 in 22.5°.

Ravno tako je iz patenta SI 200300025 znano, da se da pripraviti alkalijske ali zemljoalkalijske soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola v obliki finega amornega prahu z liofilizacijo vodne raztopine alkalijske ali zemljoalkalijske soli imenovanega substituiranega imidazola ali enake glede na SI 200200145 z odparevanjem.

Znano je da zgolj določena oblika polimorfa ne zagotavlja nujno primernih fizikalno-kemijskih lastnosti. V US 5859258 so kristalizirali kalijevo sol 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola polimorfne oblike I iz zmesi *i*-propanola in 2,4 – 2,6% vode. Ugotovili so, da lahko nekontrolirana kristalizacija privede do tvorbe velikih trodimenzionalnih skupkov, ki so neprimerni za vgradnjo v farmacevtsko obliko, v smislu izuma pa navajajo zelo strogo kontroliran proces, v katerem je treba izpolniti kar 14 različnih pogojev, da zagotovijo primerno obliko delcev za farmacevtsko uporabo.

Iz stanja tehnike je razvidno, da je bistven element priprave kristalnih oblik imenovane učinkovine z vezano vodo prisotnost vode v kombinaciji z ustreznim topilom v primernem razmerju ali prisotnost vode v obliki atmosferske vlage. Kristalna oblika z okoli 7 do okoli 12 % vode je bila izolirana iz kombinacije topil in vode ali z izpostavitvijo amorfne substance atmosferski vlagi, kristalna oblika z od 12 do 16 % vode pa je bila pripravljena zgolj z izpostavitvijo amornega učinkovine ali njene polimorfne oblike I z relativno dolgo izpostavitvijo kontrolirani zračni vlagi nad 80% relativen vlažnosti.

Za razliko od US 5859258, kjer so kristalizirali kalijevo sol 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola oblike I iz kombinacije alkohola in vode se da glede na WO 03048135 pripraviti polimorfno obliko Form IV z raztapljanjem kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola v topilu z vreliščem pod 135 °C ter dodatkom diklorometana, pri čemer se tvori suspenzija, ter polimorfno obliko Form V z raztapljanjem imenovane soli v topilu z vreliščem pod 135 °C ter dodatkom heksana. Za oba postopka kot najprimernejše topilo patentna prijava navaja C₁ do C₆ alkohole, ter v primerih navaja zgolj etanol.

Opis slik

Slika 1: rentgenski praškovni difraktogram polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola

Slika 2: Porazdelitev velikosti delcev šarže LST-K-1434/1 poskusa 3

Slika 3: Porazdelitev velikosti delcev šarže LST-K-1434/3 poskusa 3

Slika 4: rentgenski praškovni difraktogram šarže L-3391/A

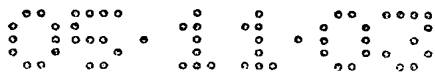
Opis rešitve tehničnega problema z izvedbenimi primeri

Predmet našega izuma je popolnoma nova kristalna oblika kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola

Postopek opisan v WO 03048135 uči tvorbo Forma V z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.4, 12.2, 20.7, 21.5 in 22.5°. iz topilnega sistema vsebujočega enega od C₁ C₆ alkoholov in heksan.

Iz topilnega sistema metanol - heksan se da pripraviti polimorfno obliko z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2°. če kalijevo sol 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola polimorfne oblike I raztopimo v metanolu in dobljeno raztopino skoncentriramo, jo med mešanjem zlijemo v heksan ter dobljeno oborino filtriramo in sušimo.

Če kalijevo sol 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola raztopino v metanolu, tako da dobimo bistro raztopino, to raztopino uparimo do smolnatega preostanka, ki pa je še vedno bister in mu dodamo med mešanjem pri sobni temperaturi heksan, v nekajkratnem volumskem prebitku glede na metanol ter nadalje mešamo pri sobni temperaturi, dobimo po izolaciji novo polimorfno obliko karakterizirano z najmočnejšimi ukloni v



rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.7, 13.8, 17.4, 19.2, 24.5, 24.8, 25.2 in 28.9 °.

Enako obliko dobimo če bistro metanolno raztopino kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola med mešanjem pri sobni temperaturi dodamo v nekaj desetkratni volumski prebitek heksana, jo cepimo z nekaj kristalčki polimorfa Y ter izoliramo.

Novo polimorfno obliko kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola karakterizirano z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.7, 13.8, 17.4, 19.2, 24.5, 24.8, 25.2 in 28.9 ° smo poimenovali polimorfna oblika Y. Glede na način izolacije so predmet izuma tudi njeni solvati,

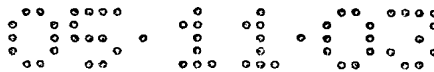
Polimorfno obliko Y lahko pretvorimo v polimorfno obliko z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2° tako, da polimorfno obliko Y sušimo v vakuumu ali pri normalnem tlaku pri sobni ali pri povišani temperaturi.

Predmet predloženega izuma so tudi farmacevtski pripravki, ki vsebujejo polimorfno obliko Y kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola ali njene solvate. Primerna dnevna doza vsebuje 1 do 500 mg polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola ter lahko vsebuje druge primerne učinkovine na primer diuretik.

Farmacevtski pripravek je lahko v obliki primerni za peroralno oziroma parenteralno uporabo in je indiciran na primer za zdravljenje hipertenzije, farmacevtski pripravek, ki je predmet tega izuma je lahko tako na primer v obliki tablet, kapsul, pelet, granul in supozitorijev. Trdne farmacevtske oblike so lahko obložene, na primer z namenom povečanja peletibilnosti ali uravnavanja razpadnosti oziroma absorpcije.

Eksperimentalni del

V skladu s tehniko po PhEur4, 2.9.15 APPARENT VOLUME in USP 26, <616> BULK DENSITY AND TAPPED DENSITY smo v suh merilni valj previdno, brez stiskanja pretresli 30 g substance (m_0) in odčitali volumen V_0 na skali merilnega valja. Nasipni volumen predstavlja kvocient med V_0 in m_0 (podan v mL/g), nasipna gostota pa kvocient med m_0 in V_0 (podana v g/mL). Ko smo odčitali nasipni volumen, smo merilni valj z vzorcem vpeli na napravo za določitev zbitnega volumna. Vzorec smo zbijali do konstantnega volumna (1250 udarcev) in odčitali



končni volumen (V_1). Zbiti volumen predstavlja kvocient med V_1 in m_0 (podan v mL/g), nasipna gostota pa kvocient med m_0 in V_1 (podana v g/mL).

Poskus 1

(priprava polimorfne oblike Y)

10 g kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola raztopimo v 200 ml metanola. Bistro raztopino uparimo do gostega, vendar še bistrega preostanka, tik preden prične kristalizirati (do mase cca 13 g), kateremu dodamo med mešanjem pri sobni temperaturi 1000 ml *n*-heksana. Mešamo pri sobni temperaturi še 2 uri in filtriramo. Dobitek 9,7 g

Poskus 2

(drug način priprave polimorfne oblike Y)

10 g kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola raztopimo v 12,5 ml metanola. Bistro raztopino dodamo med mešanjem v 500 ml *n*-heksana, katerega predhodno cepimo z nekaj kristali kalijeve soli polimorfne oblike Y. Previdno mešamo pri sobni temperaturi in filtriramo. Dobitek 7,9 g. Podobno opisanima poskusoma pripravimo še saržo z oznako L-3391/A.

Poskus 3

20 g čistega 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola suspendiramo v 200 ml vode. Pri sobni temperaturi naravnamo pH na 9,3 z 10% vodno raztopino kalijevega hidroksida. Reakcijska zmes se zbistri. Raztopino filtriramo in liofiliziramo. Dobimo bel, popolnoma amorfen produkt v količini 19,74 g. Poskus ponovimo pri različnih količinah vode tako da liofiliziramo še 20% in 30% raztopino ter dobimo sarže z oznakami LST-K-1434/1 (10% raztopina), LST-K-1434/2 (20% raztopina) in LST-K-1434/3 (30% raztopina).

(priprava polimorfne oblike X)

Poskus 5

(določevanje velikosti delcev in specifične površine)

Velikost delcev je bila merjena z metodo sipanja laserske svetlobe - Malvern. Iz rezultatov je razvidno, da so najmanjši delci v vzorcu LST-K-1434/1, največji pa v LST-K-1434/3. Specifična površina je obratno sorazmerna z velikostjo delcev: največja pri vzorcu šarže. LST-K-1434/1 in najmanjša pri vzorcu šarže LST-K-1434/3. Za vzorce LST-K-1481 in LST-K-1496/2 pa poleg velikosti delcev določimo še topnostne parametre.

Tabela 1: Velikost delcev in specifična površina

		LST-K-1434/1	LST-K-1434/2	LST-K-1434/3
VELIKOST DELCEV	d 0,1 (μm)	5,2	5,6	10
	d 0,5 (μm)	36	63	144
	d 0,9 (μm)	152	322	484
	D[4,3]	61	120	202
	Ocena specifične površine (m ² /g)	1,1	1,1	1,0
SPECIFIČNA POVRŠINA	BET izoterma izračunana zunanja površina (upoštevajo pore) (m ² /g)	1,27	0,77	0,48

Tabela 2: Velikost delcev in topnostni parametri v primerjavi s komercialno dostopnim vzorcem polimorfne oblike I kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola

		LST-K-1481	LST-K-1496/1	Oblika I	Mlet vzorec Oblike I
VELIKOST DELCEV	d 0,1 (μm)	8,3	1,1	20	3,3
	d 0,5 (μm)	96	25	86	34
	d 0,9 (μm)	215	58	218	86
	D[4,3]	107	28	105	41
TOPNOST (mg/ml)	v vodi	633		630	
	v 0,1 M HCl	1,74		1,52	
	v glicerolu	2,83			
HITROST RAZTAPLJANJA (min)	75 mg v 50 ml 0,1 M HCl	14	13	16	8

Poskus 6

(določevanje nasipne in zbite gostote in pretočnih lastnosti)

Tabela 3 podaja nasipne in zbite volumne/gostote vzorcev pripravljenih v poskusu 3. Za farmacevtsko uporabo je najprimernejša sarža LST-K-1434/3, ki ima tudi največje delce.

Tabela 3: Nasipna in zbita gostota (volumni)

	LST-K-1434/1	LST-K-1434/2	LST-K-1434/3
nasipna gostota (g/mL)	0,21	0,32	0,43
zbita gostota (g/mL)	0,27	0,41	0,52
nasipni volumen (mL/g)	4,69	3,16	2,32
zbiti volumen (mL/g)	3,70	2,45	1,91
Carr index	21,0	22,6	17,8
Hausner index	1,27	1,29	1,22

Poskus 7

(stabilnost vzorca iz poskusa 4)

Vzorec z oznako LST-K-3279 ni spremenil svoje polimorfne oblike po shranjevanju 45 dni v zaprti prahovki pri sobnih temperaturi. Vzorec smo izpostavili za 24 h temperaturi 60 in 80 °C in podtlaku ~ 10 mBar. Kristalna struktura se na nobenem pogoju ni spremenila. Ob izpostavitvi tem pogojem je vzorec izgubil 0,79 % (60 °C) in 0,90 % (80 °C) mase.

Poskus 8

(temperaturna stabilnost vzorca polimorfne oblike Y)

10 g polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola sušimo. Dobimo polimorfno obliko X. Dobitek 9.1g

Patentni zahtevki

1. Polimorfna oblika Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola označena s tem, da obstaja v kristalni obliki in ima njen rentgenski praškovni difraktogram uklone pri 2θ okoli 6.7, 13.8, 17.4, 19.2, 24.5, 24.8, 25.2 in 28.9 °.
2. Polimorfna oblika Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola po zahtevku 1, označena s tem, da ima rentgenski praškovni difraktogram v bistvu, kot je prikazan na Sliki 1.
3. Polimorfna oblika Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola po zahtevku 1, označena s tem, da obstaja v kristalni obliki v obliki solvata.
4. Polimorfna oblika kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola izbrana izmed polimorfne oblike z ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.7, 13.8, 17.4, 19.2, 24.5, 24.8, 25.2 in 28.9 ° ali pri 2θ okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2°, označena s tem da vsebuje več kot 50% delcev, ki imajo premer med okoli 5 μm in okoli 500 μm .
5. Polimorfna oblika v skladu z zahtevkom 4, označena s tem da vsebuje vsaj 50 % delcev, ki imajo premer pod okoli 100 μm .
6. Postopek priprave polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola in njenih solvatov označen z izolacijo iz zmesi metanola in heksana, pri čemer je heksan v volumskem prebitku glede na metanol.
7. Postopek v skladu z zahtevkom 6 označen s tem, da vsebuje naslednje korake:
 - a) da se pripravi bistra metanolna raztopina kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola,
 - b) da se dobljena raztopina opcionalno skoncentrira,
 - c) da se dobljena opcionalno koncentrirana raztopina zmeša z volumskim prebitkom heksana glede na metanol,

- d) da se izolira polimorfna oblika Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola.
8. Postopek pretvorbe polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola v skladu s katerikoli od zahtevkov 1 do 3 v polimorfno obliko z ukloni v rentgenskem praškovem difraktogramu pri 2θ okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2°, označen s tem da polimorfno obliko Y sušimo v vakuumu ali pri normalnem tlaku pri sobni ali pri povišani temperaturi.
9. Farmacevtski pripravek, ki vsebuje kot aktivno učinkovino polimorfno obliko Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola ali njene solvate.
10. Uporaba polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola za pripravo zdravila.
11. Uporaba polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola po zahtevku 9 za pripravo zdravila za zdravljenje hipertenzije.

Lek farmacevtska družba d.d.

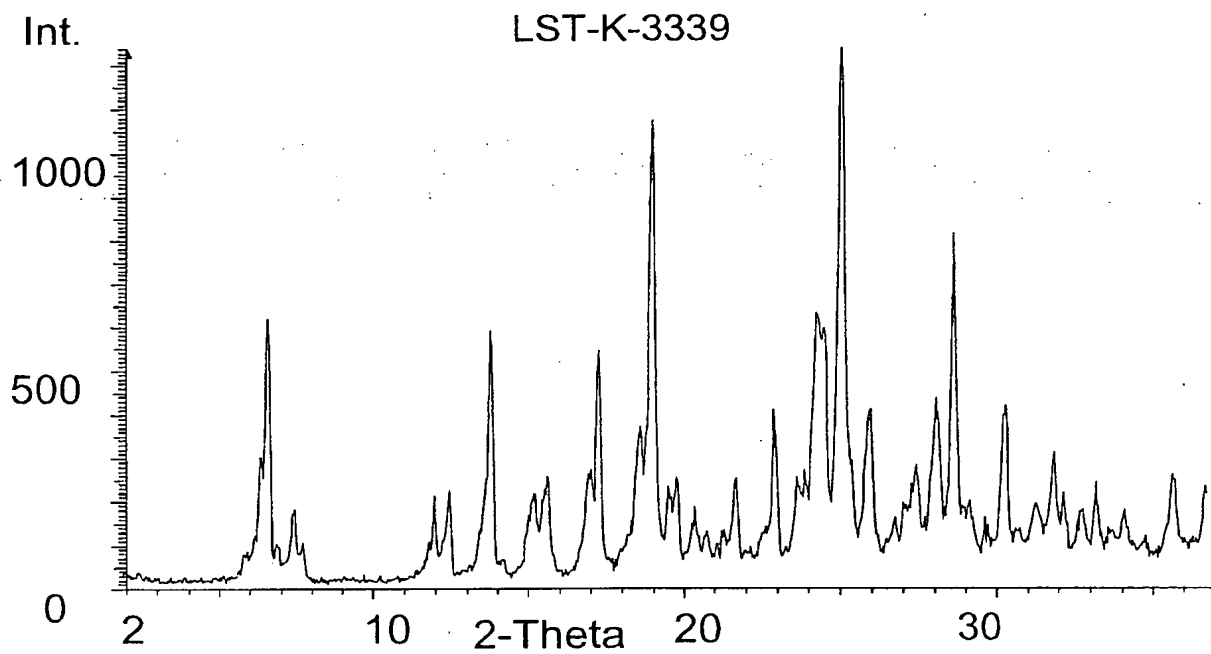
Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Izveček

Nova kristalna oblika farmacevtsko uporabne kristalinične soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola označena z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.7, 13.8, 17.4, 19.2, 24.5, 24.8, 25.2 in 28.9 ° je bila pripravljena iz znanih polimorfnih oblik iz kombinacije topil, ki vsebujejo metanol.

09.11.03

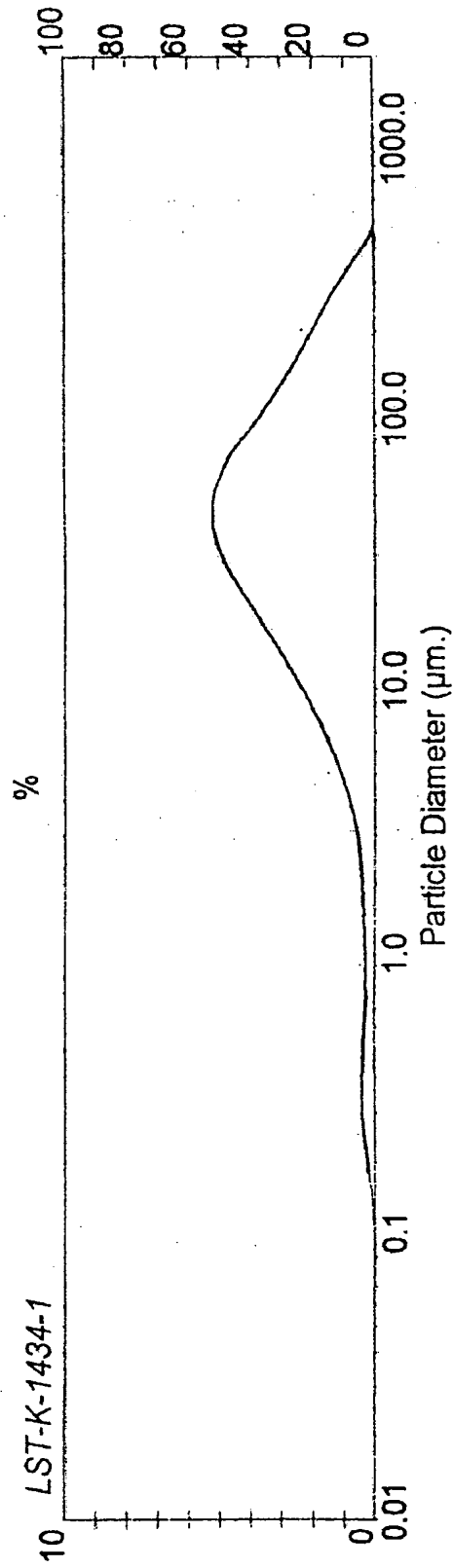
1/4



Slika 1

09.11.03

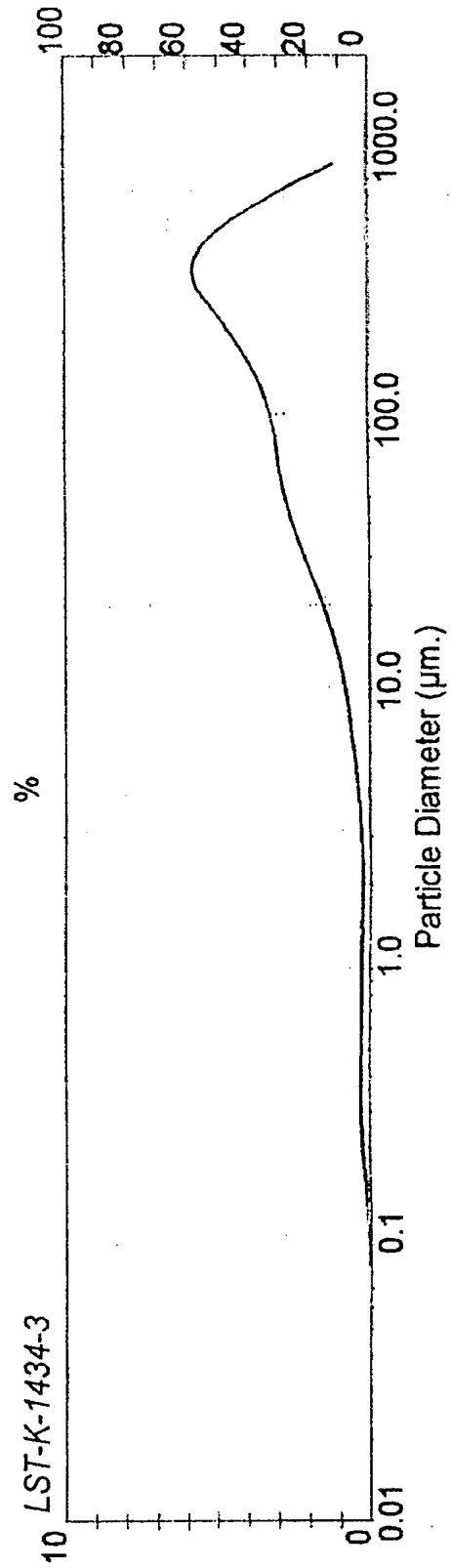
2/4



Slika 2

03.11.03

3/4

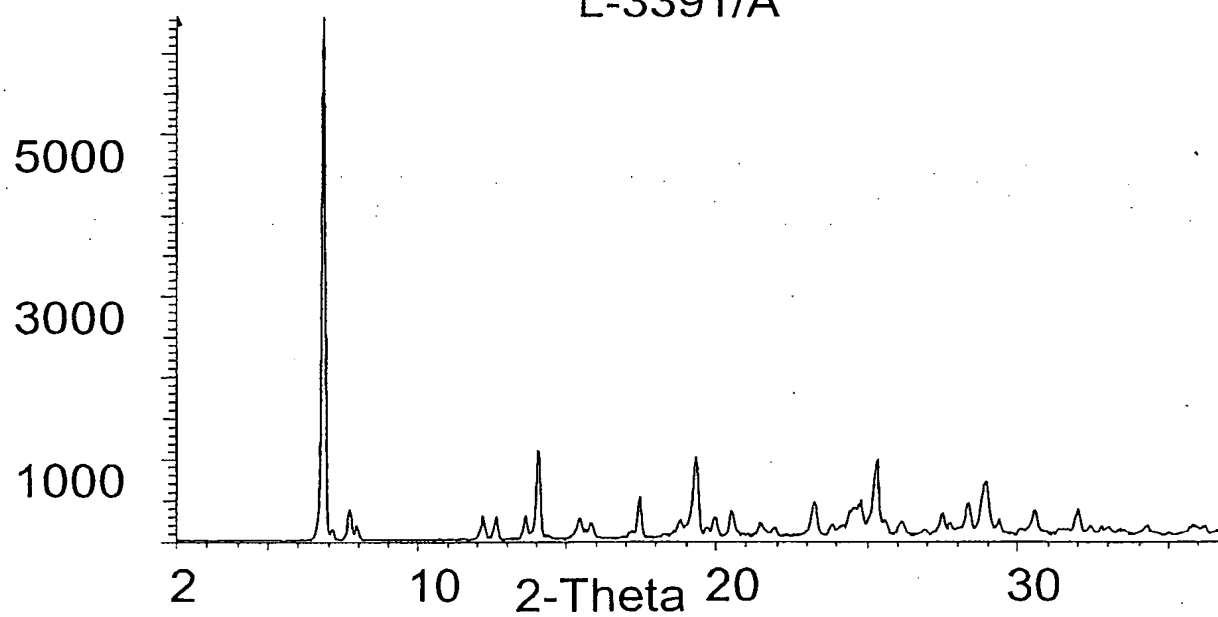


Slika 3

09.11.03

4/4

L-3391/A



Slika 4